

MIGRAINE ET HYPOPHYSE

THÈSE

présenté et soutenue publiquement le 15 Juillet 1935

POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

MEYER (Alix)

né le 20 mai 1911, à Seppois-le-Bas (Haut-Rhin)

Examineurs de la Thèse :	{	MM. CAUSSADE, Professeur . . .	Président.
		COLLIN, Professeur	Juges.
		ABEL, Agrégé	
		DROUET, Agrégé	

*Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées
sur les diverses parties de l'enseignement médical*

NANCY

IMPRIMERIE GEORGES THOMAS
Angle des rues de Solignac et Henri-Lepage

1935



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547410_0024

MIGRAINE ET HYPOPHYSE

THÈSE

présenté et soutenue publiquement le 15 Juillet 1935

POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

MEYER (Alix)

né le 20 mai 1911, à Seppois-le-Bas (Haut-Rhin)

Examineurs de la Thèse :	{	MM. CAUSSADE, Professeur . . .	Président.
		COLLIN, Professeur	Juges.
		ABEL, Agrégé	
		DROUET, Agrégé	

*Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées
sur les diverses parties de l'enseignement médical*

NANCY

IMPRIMERIE GEORGES THOMAS
Angle des rues de Solignac et Henri-Lepage

1935

Université de Nancy - Faculté de Médecine

Doyen: M. L. SPILLMANN, O *, I *

Professeurs honoraires: MM. NICOLAS, *, I *; WEISS, O *, I *;
BOUIN, O *, I *; ANCEL, *, I *; GARNIER, *, I *; MACÉ, *, I *;
P. PARISOT, O *, I *; DUFOUR, *, I *; G. THIRY, *, I *.

PROFESSEURS:

Anatomie pathologique	M. L. HOCHÉ, O *, I *
Clinique médicale	M. G. ETIENNE, O *, I *
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées.	M. L. SPILLMANN, O *, I *
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie.	M. FRELICH, *, I *
Physiologie	M. M. LAMBERT, *, I *
Clinique obstétricale et Accouchements.....	M. A. FRUHNHOLZ, O *, I *
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	M. P. JACQUES, *, I *
Clinique de chirurgie urinaire	M. P. ANDRÉ, *, I *
Histologie	M. R. COLLIN, *, I *
Anatomie descriptive	M. M. LUCIEN, *, I *
Clinique chirurgicale	M. G. MICHEL, *, I *
Clinique médicale	M. L. RICHON, *, I *
Chimie médicale	M. H. ROBERT, *, I *
Thérapeutique	M. M. PERRIN, *, I *
Hygiène et médecine préventive	M. J. PARISOT, C *, I *
Clinique chirurgicale	M. HAMANT, *, I *
Clinique ophtalmologique	M. P. JEANDELIZE, *, I *
Hydrologie	M. SANTENOISE, *, I *
Clinique des maladies des enfants	M. L. CAUSSADE, *, I *
Bactériologie	M. DE LAVERGNE, *, I *
Professeurs sans chaire	M. L. JOB, *, I *
	M. WATRIN, *, I *

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES:

Clinique des maladies tuberculeuses	M. M. PERRIN, *, I *, professeur.
Pathologie générale	M. P. SIMONIN, A *, agrégé.
Clinique gynécologique	M. P. SIMONIN, A *, agrégé.
Pathologie externe	M. A. BINET, *, I *, agrégé libre.
Clinique des maladies contagieuses	M. GUILLEMIN, A *, agrégé.
Propédeutique dermatologique	M. DE LAVERGNE, *, I *, professeur.
Médecine opératoire	M. WATRIN, *, I *, prof. s. chaire.
Electrothérapie et radiologie	M. M. BARTHÉLEMY, *, I *, ag. I.
Accouchements (cours théorique)	M. G. LAMY, *, I *, ch. du c., ag. I.
Obstétrique	M. JOB, *, I *, prof. sans chaire.
Clinique propédeutique médicale	M. VERMELIN, *, A *, agrégé.
Anatomie et Médecine légale	M. DROUET, A *, agrégé.
Pathologie interne	M. MUTEL, *, I *, agrégé.
Clinique des maladies mentales	M. ABEL, *, I *, agrégé.
Education physique (I)	M. HAMEL, *, docteur.
Physiologie du travail	M. L. MERKLEN, A *, agrégé.
Clinique neurologique (I)	M. L. MERKLEN, A *, agrégé.
Propédeutique O.-R.-L. (I)	M. MICHON, docteur.
Parasitologie	M. AUBRIOT, docteur.
	M. DOMBRAY, docteur.

AGRÉGÉS EN EXERCICE:

MM. MERKLEN, A *	MM. POURSINES.	MM. GUILLEMIN, A *
FLORENTIN.	MELNOTTE, O *	ABEL, *, A *
BODART.	MUTEL, *, I *	DROUET, A *
CHALNOT.	VERMELIN, *, A *	SIMONIN, A *
WOLFF.		

AGRÉGÉS LIBRES:

MM. G. GROSS, *, I *; S. RÉMY, I *; BUSQUET, I *;
M. FAIRISSE, I *; BINET, *, I *; BARTHÉLEMY, *, I *; LAMY, *, I *.

M. E. TRIBOLET, I *, Secrétaire

(I) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les improuver.



A MES PARENTS

Faible témoignage de notre amour filial et de notre reconnaissance.

A MON FRÈRE ET A MA SŒUR

Qui ont toujours partagé nos joies et nos peines.

A tous ceux qui m'ont témoigné de l'amitié

A notre Maître et Président de Thèse

M. LE PROFESSEUR L. CAUSSADE

Professeur de Clinique Médicale infantile
Médecin-chef de l'Hospice de Maxéville
Chevalier de la Légion d'honneur

*Nous lui exprimons notre profonde
gratitude pour la bienveillance qu'il
nous a toujours témoignée. Il a été
pour nous un Maître dont nous re-
tiendrons le précieux enseignement.
En hommage de notre très vive ad-
miration et de notre sincère recon-
naissance.*

A nos Juges:

M. LE PROFESSEUR R. COLLIN

Professeur d'Histologie
Membre correspondant de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'honneur

*Ses remarquables recherches ont servi
de base à ce travail. Puisse-t-il
trouver ici l'hommage de notre res-
pectueuse admiration.*

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ABEL

Chargé de Cours de Pathologie interne
Chevalier de la Légion d'honneur

*Qui a bien voulu nous faire l'honneur
de juger ce travail.*

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P.-L. DROUET

Chargé de Clinique médicale propédeutique

*Nous le remercions de l'intérêt qu'il a
bien voulu nous manifester et des
conseils bienveillants qu'il nous a
prodigués.*

*A tous nos Maîtres de la Faculté
et des Hôpitaux*

NOTIONS ACTUELLES SUR LA PATHOGÉNIE DE LA MIGRAINE

Le tableau clinique de la migraine a été bien précisé depuis la moitié du XIX^e siècle. Les travaux de WARE, de PARRY, de WOLLASTON; le mémoire de PIORRY et surtout les leçons de CHARGOT ont en bien défini les diverses manifestations et les rapporteurs à la sixième Réunion Neurologique Internationale de Paris en 1925 (CHRISTIANSEN, PASTEUR-VALERY-RADOT) n'ont apporté aucune modification sérieuse à ces travaux classiques.

Par contre, la pathogénie de la migraine demeure obscure. Une série de difficultés se présente dès qu'on aborde son étude; le processus échappe à toute exploration directe; la crise est avant tout fonctionnelle et n'a pas de substratum anatomo-pathologique précis. Enfin, elle ne se prête nullement à une étude expérimentale chez l'animal. La carence de l'anatomie pathologique et de l'expérimentation avait mis les chercheurs dans l'obligation de se contenter d'une analyse serrée des manifestations cliniques de la maladie et de les interpréter par analogie avec ce qui se passe dans les états analogues.

Ces interprétations manquent, forcément, de solidité et demeurent toujours sujettes à caution.

La crise de migraine ophtalmique qui réalise la forme clinique la plus riche en symptômes et la plus constante dans son mode évolutif, passe schématiquement par deux phases successives; phase oculaire et phase douloureuse.

Les manifestations oculaires ont été étudiées avec soins dans les travaux des cinquante dernières années : FORSTER, REUSS, GOWERS, FLATAU, etc... à l'étranger; DIANOUX, CHARCOT, LANDOLT, ROBERT, TERRIEN, etc..., en France en ont précisé les diverses modalités.

Dans les formes typiques, il s'agit d'un scotome hemianopsique scintillant ou non. Le caractère généralement bilatéral et homonyme de ce scotome dénonce un siège rétro-chiasmatique du trouble. D'autre part, il semble certain que le caractère aveugle de la partie centrale du scotome indique un phénomène du type déficitaire et non pas simplement irritatif.

Les manifestations neurologiques qui peuvent exister au début de la crise : hemiparésies fugaces, aphasies transitoires, engourdissements passagers de la main et de la face traduisent eux aussi un trouble déficitaire transitoire du cortex cérébral. La brusquerie d'apparition, la courte durée des phénomènes oculaires et des signes neurologiques de la migraine, la restitution *ad integrum* après la fin de la crise constituent des arguments cliniques essentiels pour invoquer un spasme artériel encéphalitique à l'origine

de l'accès. D'autres arguments, de moindre valeur, ont été invoqués par les rapporteurs de la Sixième Réunion Neurologique Internationale : existence d'autres spasmes artériels associés à l'accès (DUBOIS-REYMOND, FLATEAU, BING, FÈRE), action bienfaisante des agents vaso-dilatateurs: nitrite d'amyle, acétylcholine (VILLARET et ses collaborateurs). Ces faits rendent extrêmement probable l'existence d'un spasme artériel à l'origine des premières manifestations de la migraine. Pour GARRIN et HALBRON il s'agirait d'un spasme de la cérébrale postérieure dans les cas de scotomes hémianopsiques partiels, d'une ischémie du territoire sylvien dans les hémianopsies totales.

Toutefois, disons tout de suite que certains auteurs dont FISCHER et HODGES, BEULAH-CUSCHMANN et SÉDILLOT ont critiqué cette conception et incriminé à l'origine des manifestations oculaires la compression d'une bandelette optique par l'hypophyse hypertrophiée. Nous reviendrons plus loin sur cette théorie.

Mais, si l'angiospasme explique d'une façon satisfaisante les divers symptômes de la première phase de la crise, il constitue une interprétation beaucoup moins évidente de la phase douloureuse.

Les spasmes vasculaires cérébraux, en effet, ne semblent pas douloureux par eux-mêmes. Ceux qu'on observe au cours de l'hypertension artérielle ou des artérites cérébrales ne s'accompagnent pas forcément d'une crise de céphalée unilatérale. D'ailleurs, l'oblitération complète d'une artère cérébrale est fréquemment indolore. Enfin, pendant la phase céphalalgique

de la crise de migraine, les signes oculaires disparaissent complètement, semblant attester ainsi que le spasme a cessé. Par conséquent, le mécanisme vasculaire seul paraissait incapable de provoquer la céphalalgie migraineuse et il semblait nécessaire d'incriminer l'intervention d'autres facteurs. Dans leur rapport sur les céphalées, présenté en 1929 au 3^e Congrès des Sociétés Françaises d'Oto-Neuro-Ophtalmologie, HALPHEN, MONBRUN et TOURNAY ont dégagé, du point de vue qui nous intéresse, trois notions : l'importance du nerf trijumeau, celle de la perturbation de la pression intracrânienne et le rôle possible du sympathique.

1^o Le trijumeau paraît être la voie de conduction sensible de tous les maux de tête. On peut admettre que la céphalée migraineuse exprime la souffrance de la cinquième paire (BRISSAUD, GRASSET). Il reste à savoir quel est le phénomène initial qui provoque la douleur en irritant les terminaisons de ce nerf. On a incriminé une augmentation brusque de la pression intracrânienne (AUERBACH, LOEWENTHAL, QUINCKE). Toutefois, l'hypertension intracrânienne est inconstante au début des accès migraineux. En faisant des ponctions lombaires systématiques, SICARD a trouvé, au cours d'un nombre important d'accès de migraine, une pression normale ; parfois seulement, au cours d'accès particulièrement sévères, une pression exagérée.

2^o Le rôle du sympathique dans le mécanisme de la céphalée migraineuse est très discuté.

Le système sympathique est assurément capable de jouer un rôle dans les impressions douloureuses, la preuve en est que certains viscères ou vaisseaux d'innervation exclusivement sympathique peuvent exprimer leur souffrance par des syndromes douloureux intenses: angine de poitrine, colique hépatique, etc... On admet actuellement, pour expliquer les syndromes douloureux, que, dans ces algies viscérales, les fibres sympathiques conduisent l'influx nerveux non pas vers les centres nerveux mais au territoire cutané correspondant (conduction antidromique). Là, les modifications du tonus sympathique produisent à leur tour, par l'intermédiaire de perturbations vasomotrices ou autres, une excitation des fibres sensitives du système cérébro-spinal. Cette conception explique pourquoi l'anesthésie de la région cutanée dans laquelle est « rapportée » la douleur viscérale fait disparaître cette algie (méthode de Lemaire dans le traitement de l'angine de poitrine).

WILDER-PENFIELD s'efforce d'appliquer cette théorie à la céphalée migraineuse. Celle-ci serait bien, pour lui, une algie trijeminale, mais la cinquième paire ne ferait qu'exprimer une douleur qui lui serait transmise par les fibres sympathiques innervant les vaisseaux encéphaliques.

Cet auteur a pratiqué, chez deux malades, la sympathectomie cervicale avec ablation du ganglion cervical supérieur: la migraine persistait, ce qu'il expliquait en disant qu'on avait laissé intacts les neurones sympathiques intracrâniens. Il sectionnait ensuite les fibres du trijumeau innervant le territoire

cutané dans lequel est rapporté la douleur : les céphalées disparaissaient.

En réalité, comme l'a fait remarqué PASTEUR-VALLERY-RADOT, ces expériences prouvent simplement le rôle du trijumeau dans la production de la migraine sans que celui du sympathique paraisse démontré.

En résumé, il apparaît, à la lumière des données récentes, que la crise de migraine ophtalmique est faite de la succession de deux ordres de phénomènes : les premiers, troubles oculaires, sont expliqués facilement par un spasme vasculaire cérébral. En ce qui concerne la céphalée, son apparition paraît subordonnée à des perturbations brusques intéressant le nerf trijumeau, le sympathique cérébral et la pression du liquide céphalo-rachidien. La cause première qui déclenche l'intervention de tous ces facteurs demeure obscure.

Le rôle du choc anaphylactique dans le déclenchement de la crise de migraine, défendu depuis 1919 par PAGNIEZ, PASTEUR-VALLERY-RADOT et NAST, paraît évident dans de nombreux cas. Voici quels sont les arguments qui militent en sa faveur.

1° *Faits cliniques.* — On possède des observations qui permettent d'établir un lien entre l'apparition des crises de migraine et l'ingestion de certains aliments : chocolat, fraises, œufs.

2° *Faits biologiques.* — Des cuti-réactions positives à certains produits et l'existence de la réaction de Praüsnitz et Kustner indiquent la sensibilisation

du sujet pour certains aliments. On peut mettre en évidence un *choc hémoclasique* au cours de la migraine.

3° *Faits thérapeutiques.* — La méthode de désensibilisation spécifique avec l'aliment incriminé n'a jamais été employé dans la migraine. Par contre, les méthodes de désensibilisation non spécifiques, telles que l'autohémothérapie, l'ingestion de peptone, ont donné quelques succès à PAGNIEZ et PASTEUR-VALLEY-RADOT.

Il résulte que le choc anaphylactique intervient assez fréquemment dans le déclenchement de l'accès de migraine, mais chez de nombreux sujets on ne peut mettre en évidence aucune sensibilisation pour un produit quelconque.

Il demeure acquis que ne fait pas des migraines qui veut. Il faut à l'origine un certain comportement de l'organisme qui constitue ce qu'on appelle le *terrain migraineux*, c'est-à-dire une aptitude toute spéciale à faire des crises de migraine. De plus, il faut l'intervention brusque d'un facteur déclanchant l'accès douloureux, facteur dont la nature endocrinopsychique paraît très vraisemblable.

L'existence d'un terrain particulier chez les migraineux, est universellement admise. Elle est affirmée par l'association fréquente de la migraine avec les affections étiquetées « neuro-arthritiques » ou « troubles par ralentissement de la nutrition » (BOUCHARD) telles que l'asthme, l'urticaire, le coryza spas-

modique, les vomissements acétonémiques de l'enfance, le diabète, la gravelle, etc...

La réalité du terrain migraineux est encore démontrée par le caractère fréquemment héréditaire de cette affection.

Par contre, il est impossible de définir d'une façon précise les caractéristiques de ce terrain.

Deux facteurs paraissent jouer un rôle prépondérant dans sa constitution, ce sont : le facteur hépatobiliaire et les glandes endocrines.

FACTEUR HÉPATO-BILIAIRE

a) Chez de nombreux migraineux on peut mettre en évidence des signes légers d'atteinte hépatique : FAROY trouve le foie hypertrophié chez 24 % de migraineux. L'ingestion de graisses peut déclencher chez eux un accès de migraine.

RÉMOND et ROUZAUD, HETENYI ont trouvé une élévation constante du taux de la bilirubinémie chez ces malades.

Enfin, il est probable que l'intolérance de certains migraineux vis à vis de l'injection des matières albuminoïdes s'explique par la déficience de la fonction protéopepsique du foie. Dernièrement encore MM. ETIENNE et COLLESSON ont insisté sur le rôle du foie dans la pathogénie de la migraine. L'étude attentive de soixante-quinze migraineux (35 hommes et 40 femmes) leur a permis de signaler les particularités suivantes :

1° Un état anatomique caractérisé par un foie petit (70 fois sur 75).

2° Des troubles fonctionnels traduisant une déficience hépatique: inappétance matutinale, hypotension, symptômes vasculaires, subictère, etc...

3° Le caractère héréditaire et familial de tous ces troubles.

4° Le rôle bienfaisant de la thérapeutique hépatique.

b) Le rôle de la *vésicule biliaire* soupçonné par TISSOT, BRISSAUD, CALMEL, a été affirmé en 1923 par VINCENT LYON (de Philadelphie) et en 1925 par CHIRAY et TRIBOULET. Ces derniers auteurs ont décrit le syndrome de cholecystatonie et ont signalé l'action bienfaisante du drainage médical des voies biliaires dans le traitement des migraines.

PASTEUR-VALLERY-RADOT et BLAMOUTIER ont repris récemment ces études. Ils ont insisté sur la fréquence des vomissements bilieux au cours des migraines. De plus ces sujets présentent fréquemment de façon permanente entre les crises, des manifestations de petite insuffisance hépatique: dyspepsie rebelle, langue saburrale, pesanteur épigastrique, constipation, parfois subictère et décoloration des fécés. Tous ces symptômes s'exagèrent habituellement pendant les quelques jours qui précèdent l'accès de migraine. Ils s'atténuent après la crise.

La radiographie de la visicule après ingestion de Foriod révèle fréquemment des anomalies décrites par CHIRAY et LOMON sous le nom de cholécystatonie: déformation de la vésicule en « musette à moitié, remplie d'avoine », modifications des contours dans

les diverses positions, évacuation lente et incomplète, etc...

Le tubage duodénal fournit une bile de stase: plus foncée et plus abondante que normalement et contenant un excès de pigments et de cholestérine.

Enfin, ces auteurs confirment l'action bienfaisante des tubages duodénaux.

Cependant, le mécanisme des migraines biliaires demeure obscure.

L'hypothèse d'une irritation directe des filets sympathiques vésiculaires n'est plus admise. On s'oriente plutôt vers une pathogénie humorale toxique, mais on ne possède encore aucune indication précise à ce sujet.

Nous reviendrons plus loin sur cette question.

FACTEUR ENDOCRINIEN

a) *Le rôle de l'ovaire.* — Le rôle de l'ovaire dans l'étiologie de certaines migraines est affirmée depuis longtemps par LASÈGUE, LÉOPOLD-LÉVI et LUHRS.

Il n'est pas rare, en effet, d'observer des migraines chez les femmes mal réglées; où après castration; d'autre part, la migraine peut faire son apparition à la ménopause. Chez certaines femmes les crises de migraines affectent un rythme menstruel et elles sont heureusement influencées par l'administration d'extraits ovariens.

L'observation inverse, a d'ailleurs pu être faite; certaines migraines sont améliorées ou guéries après castration opératoire. Enfin il est fréquent de voir les

migraines disparaître sous l'influence de la grossesse et réapparaître après l'accouchement.

b) *Rôle de la thyroïde.* — HERTOCHÉ affirma en 1889, que certaines migraines seraient liées à l'hypothyroïdie et il leur attribue même une certaine valeur diagnostique pour déceler celle-ci.

En 1906, L. LÉVI et H. DE ROTHSCHILD affirment la fréquence des migraines chez les sujets présentant des petits signes d'hypothyroïdie: peau sèche et squameuse, cheveux rares, secs et cassants, extrémités froides et cyanosées, anorexie et constipation, végétations adénoïdes, petits troubles du caractère, etc... L'extrait thyroïdien permettrait d'améliorer ou de guérir ces migraines.

APERT, RIBIERRE, CHARLES, en France; CONSIGLIO, GORDON, PARTHON et HORTOLOMÉ à l'étranger apportèrent des observations affirmatives.

LANDERHEIMER publia en 1922 un cas de migraine consécutive à la thyroïdectomie et guéri par l'opothérapie thyroïdienne.

Les thèses de COETT, M^{lle} SAPOJENIK, VÉRON constituent de bonnes études d'ensemble de cette question.

Toutefois, il ne faut pas étendre démesurément le domaine de la migraine thyroïdienne. Comme l'a fait remarquer CUSCHMANN, la migraine ne s'observe qu'exceptionnellement chez les myxœdémateux et l'action thérapeutique de l'extrait thyroïdien échoue dans la plupart des cas. D'ailleurs, on connaît des observations de migraine survenant chez des hyperthyroïdiens (JACOBSON et VETLESEN).

Il résulte de ce bref résumé des notions actuellement admises que de nombreux facteurs interviennent dans la constitution du terrain migraineux et dans le déclenchement de l'accès de migraine. Le rôle du foie et de la vésicule biliaire est prouvé dans un grand nombre de cas, celui du sympathique et de certaines glandes endocrines telles que la thyroïde et l'ovaire paraît intervenir fréquemment, mais par des mécanismes encore obscurs. Enfin le choc anaphylactique est le facteur déclanchant le mieux connu.

Les travaux du Professeur agrégé DROUET nous ont insité à mettre en évidence quel était *le rôle* éventuel de l'hypophyse qui d'après les conceptions modernes paraît bien être « la glande maîtresse » de l'organisme. Depuis plusieurs années déjà en collaboration avec le Docteur COLLESSON il étudie les anomalies de l'excrétion des hormones hypophysaires chez les migraineux. Leurs travaux ont été publiés dans le numéro de la *Revue Française d'Endocrinologie*, d'avril 1934 et dans le *Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*

Très aimablement, il nous a guidé dans la réaction de ce travail et nous a autorisé à nous servir de ses publications. Nous sommes heureux de le remercier ici.

Notre but n'est pas de tirer des conclusions définitives quant au rôle de l'hypophyse dans la migraine, mais simplement de discuter les arguments qui militent en sa faveur.

Nous utiliserons pour cela, des travaux récents, parfois contradictoires et d'inégale valeur; les uns

sont d'ordre anatomiques, cliniques et thérapeutiques, les autres s'appuyent sur les méthodes biologiques modernes qui permettent d'étudier certains aspects de la physio-pathologie hypophysaire qui a suscité ces dernières années un certain nombre de recherches de la part de l'Ecole Nancéienne (R. COLLIN, ETIENNE, DROUET et COLLESSON).

II. — ARGUMENTS ANATOMIQUES

I° ARGUMENTS THÉORIQUES

Pour certains auteurs l'hémicranie serait due à une congestion transitoire de l'hypophyse, liée la plupart du temps à son hyperfonctionnement périodique en rapport avec le cycle menstruel. Cette conception défendue à l'étranger par FISCHER et HODGÈS l'a été en France par SÉDILLOT.

Jacques SÉDILLOT a défendu brillamment dès 1929 la théorie hypophysaire de la migraine dans deux articles parus dans le « Monde médical » 1929, et dans les « Archives d'ophtalmologie » 1930. Pour lui la migraine ne serait pas due à un spasme vasculaire dans le territoire cortical, mais simplement à une poussée de congestion de l'hypophyse, soit que le volume de celle-ci augmente en bloc, soit que l'hypertrophie ne porte que sur une seule moitié.

Un court aperçu anatomique est indispensable pour bien connaître ces arguments.

L'hypophyse située dans une loge osseuse inextensible est bridée en avant par le tubercule pituitaire et les apophyses clinoides antérieures; en arrière par la lame quadrilataire et les apophyses clinoides postérieures; en bas par le corps du sphénoïde, en haut par

la tente de l'hypophyse, et latéralement par les parois du sinus caverneux. Cette loge n'est donc fibreuse et extensible que du côté de son toit et de ses faces latérales. C'est en haut et latéralement que l'hypophyse va pousser dès qu'elle augmente de volume en comprimant les nerfs et les vaisseaux avec lesquels elle se trouve en rapport : en haut le chiasma des nerfs optiques et l'artère communicante antérieure, les bandes optiques, latéralement le nerf moteur oculaire externe, le nerf moteur oculaire commun, le nerf pathétique, le nerf ophtalmique et l'artère carotide.

Cet aperçu anatomique explique d'après SÉDILLOT certaines particularités cliniques de la crise de migraine.

La photophobie, l'ambliopie, la sensation de mouches volantes, phénomènes si fréquents au cours de ces accès seraient dus à la compression du chiasma par une hypophyse augmentée de volume. Le strabisme intermittent et les secousses myocloniques des globes oculaires seraient dus à la compression des nerfs oculo-moteurs situés dans le sinus caverneux. Beaucoup de migraineux disent que leurs céphalées semblent rythmées par des battements artériels : dans le sinus caverneux passe la portion terminale de l'artère carotide interne qui va donner d'abord quelques branches collatérales, notamment l'artère ophtalmique origine des deux artères pituitaires et de l'artère sus-orbitaire ; puis des branches terminales, notamment les artères cérébrales antérieures et moyennes. On peut admettre que l'irritation du sympathique périartériel de la carotide interne par l'hypophyse

turgescente aboutit à un état de dilatation temporaire de toutes ces branches. D'où névralgie susorbitaire (artère susorbitaire dilatée et comprimée dans le trou susorbitaire); douleurs dans l'orbite (par irritation de l'artère ophtalmique); douleurs dans la tempe (artère cérébrale moyenne). L'irritation des plexus sympathiques des artères cérébrales antérieures et moyennes expliquerait l'aphasie transitoire. Enfin le retentissement de cette poussée congestive de l'hypophyse sur la base du cerveau expliquerait les nausées et les vomissements.

SÉDILLOT fait remarquer que l'unilatéralité quasi-constante de la douleur pourrait s'expliquer par le fait qu'embryologiquement l'hypophyse naît de deux ébauches latérales distinctes et que anatomiquement elle reçoit de chaque côté deux pédicules vasculo-nerveux différents. En ce qui concerne la migraine ophtalmique elle serait aussi due à une congestion unilatérale de l'hypophyse; celle-ci va comprimer la bandelette optique contre le tronc vertical de la carotide interne. Cette compression passera par deux stades. D'abord un premier stade d'irritation se traduisant par un scotome scintillant hémianopsique, puis dans un deuxième stade, la compression devenant plus forte provoque l'inhibition de la conduction nerveuse et l'hémianopsie latérale homonyme.

A l'appui de cette ingénieuse conception SÉDILLOT rapporte la célèbre auto-observation du physicien PLATEAU. J. PLATEAU qui avait souffert toute sa vie de migraine ophtalmique devint aveugle à la suite d'une choroïdite, néanmoins il resta torturé jusqu'à

la fin de sa vie par un scotome scintillant hémianopique. Cette persistance d'une impression lumineuse intermittente chez un aveugle serait due à une irritation transitoire de la bandelette optique restée intacte. PLATEAU pouvait souffrir du scotome scintillant tout comme un homme récemment amputé de la cuisse prétend souffrir du pied qu'il n'a plus lorsque on irrite les terminaisons nerveuses de son moignon. Tous les autres symptômes d'accompagnement de la migraine ophtalmique s'expliqueraient par le même mécanisme. La compression du nerf olfactif explique l'hypersensibilité aux odeurs suivie de la diminution de l'odorat que l'on observe chez certains migraineux. L'aphasie motrice, la surdité verbale, les monoplégies transitoires s'expliquent si l'on se rappelle que les territoires cérébraux en question sont irrigués par l'artère cérébrale antérieure.

Or, les deux artères cérébrales antérieures sont réunies par l'artère communicante antérieure qui passe sur le toit de la loge hypophysaire. Le tiraillement de la communicante antérieure par l'hypophyse congestionnée provoquerait l'ischémie de ces centres nerveux, et expliquerait les phénomènes mentionnés plus haut.

Enfin CHARCOT et FÉRÉ dans la migraine ophtalmique, DUBOIS-REYMOND dans la migraine banale signalent la mydriase de l'œil situé du côté de l'hémicranie. Cette mydriase serait due à l'inhibition des fibres sympathiques constrictives de l'iris qui passent dans la bandelette optique.

Certains auteurs ont voulu trouver dans la radio-

graphie de la selle turcique la confirmation de l'existence de l'hypertrophie hypophysaire au cours de la migraine. PAULAIN rapporte dans le « Paris Médical » du 31 janvier 1925 cinq observations de migraineuses chez qui on a constaté à la radiographie des altérations considérables de la selle turcique : destruction complète de celle-ci, augmentation de son diamètre antéro-postérieur, épaississement et destruction des apophyses clinoides antérieures et postérieures, hyperostose du plancher et de la lame quadrilataire.

Pour le moment, ces constatations n'ont pas été confirmées et aucun autre auteur à notre connaissance n'a retrouvé chez les migraineux les lésions décrites par PAULAIN. D'ailleurs cet auteur croit qu'elles sont déterminées par une ostéite basilaire plutôt que par l'hypertrophie de l'hypophyse.

Tous ces arguments ont le mérite d'expliquer certaines particularités de l'accès de migraine ; toutefois quoi que séduisant, aucun d'entre eux n'offre une preuve scientifique. De plus, ces arguments sont en désaccord avec les constatations que nous avons développées plus haut et qui militent en faveur de la fréquence des spasmes artériels à l'origine de la migraine. D'ailleurs l'étude du champ visuel que nous rapportons plus loin contredit les affirmations de SÉDILLOT. Lorsque l'hypophyse est assez volumineuse pour comprimer les voies optiques, cette compression s'exerce sur le chiasma et non pas sur les bandelettes optiques.

2° ARGUMENTS TIRÉS DE L'EXAMEN
DU CHAMP VISUEL

On sait avec quelle facilité l'hypertrophie de l'hypophyse retentit sur le chiasma des nerfs optiques qui vient cravater cette glande. L'hémianopsie bitemporale demeure l'un des signes les plus constants et les plus précoces des tumeurs hypophysaires. L'examen attentif du champ visuel permet parfois de mettre en évidence une minime hypertrophie hypophysaire ne se traduisant que par un léger rétrécissement qui porte le plus souvent sur la couleur blanche avec ou sans atteinte des couleurs rouge et verte; plus rarement ce rétrécissement porte uniquement sur ces dernières couleurs. Envisagée d'un point de vue plus général, cette constatation montre qu'en dehors des tumeurs hypophysaires le champ visuel peut être modifié.

Déjà FINLAY, LANCASTER et CARVILL ont montré, dans différentes communications, que durant les quatre ou six premières semaines de la grossesse, il y avait chez la majorité des femmes une diminution bitemporale du champ. Cette dernière disparaît assez rapidement après l'accouchement. Or, l'hypertrophie transitoire de la glande pituitaire est habituelle dans la grossesse. C'est là un fait connu, surtout depuis les travaux anatomiques d'ERDHEIM et de STUMME. FINLAY conclut, que par suite de cette augmentation de volume de l'hypophyse, il se produit une compression du chiasma. Celle-ci se manifeste par des changements importants dans le champ visuel qui varie

suivant le degré de la compression et les particularités anatomiques de chaque individu.

Dans le même ordre d'idée, BEULAH-CUSHMANN de Chicago a publié récemment les résultats de ses « études sur le champ visuel dans les céphalées fonctionnelles d'origine hypophysaire ». Cet auteur a trouvé chez dix patients un rétrécissement plus ou moins accentué de leurs champs visuels ». Il y a contraction du cadran temporal supérieur aux couleurs et modification de la forme des champs. Parmi ces dix malades atteints de céphalée hypophysaire se trouvent au moins deux cas de migraine. En effet, par deux fois les termes de céphalée et de migraine sont indifféremment employés. De plus autant qu'on puisse en inférer de la simple lecture d'observations, deux autres patientes semblent bien avoir été atteintes elles aussi de migraines vraies, bien que ce terme ne soit pas explicitement prononcé.

Du point de vue qui nous occupe, CUSHMANN ainsi que CLIFORD, B. WALKER conclut à la vraisemblance d'une hypertrophie transitoire et sans lésions anatomiques de la glande pituitaire.

Dans une observation présentée à la Société des Hôpitaux de Paris (Séance du 16 février 1934), MM. ETIENNE, DROUET et GAULT rapportent un cas démonstratif de rétrécissement bitemporal du champ visuel au cours de l'accès de migraine. Ce rétrécissement disparaît dès que cesse la migraine.

OBSERVATION I

Mme Bruns..., 42 ans. Etat dyspeptique, entérite, inappétence matutinale. Foie petit.

Grande migraineuse avec crises paroxystiques de céphalalgie et d'asthénie intenses et fréquentes. Les crises surviennent à n'importe quelle période, mais cependant, depuis plusieurs années, certaines sont rythmées par les périodes cataméniales, apparaissant le lendemain ou le deuxième jour après la fin des règles et durant trois jours environ. Un traitement dirigé contre l'insuffisance hépatique entraîne une certaine amélioration et une disparition progressive des poussées de migraines survenant en dehors des règles. Seules persistent les crises cataméniales, toutefois bien moins intenses.

En 1933, arrêt du traitement, les crises réapparaissent plus fréquentes. La réaction des mélanophores est positive dans les urines émises le 14 juin 1933, au lendemain d'une forte crise de migraine. Un examen du champ visuel est effectué à deux reprises.

Une première fois le 12 septembre 1933, au cours d'une migraine; une deuxième fois le 4 octobre 1933, entre deux périodes cataméniales, en dehors de toute céphalalgie.

Dans le premier examen on a noté un rétrécissement pour le blanc, trop léger pour être considéré comme pathologique, et une encoche pour le rouge, surtout à l'œil gauche.

Dans le deuxième examen, le blanc est rentré dans ses limites extrêmes normales et le champ du rouge est encore rétréci, bien qu'il soit notablement agrandi.

L'importance des rétrécissements du champ visuel pour les couleurs est discuté par certains ophtalmologistes, cependant il paraît intéressant de comparer ces deux examens au point de vue général.

Dans le premier, on note un rétrécissement global pour le blanc et le rouge. Dans le deuxième, on voit un champ redevenu normal pour le blanc, bien qu'encore diminué pour le rouge. C'est cette comparaison des deux examens qui donne

une valeur pathologique certaine au premier qui a été fait pendant la crise de migraine, tandis que le second l'a été en dehors de toute crise.

Nous faisons remarquer que ce retentissement sur le champ visuel est intéressant à noter mais on ne devra pas s'attendre à le rencontrer d'une façon constante chaque fois qu'il y a hyperfonctionnement hypophysaire. On conçoit aisément que le fonctionnement de l'hypophyse comme celui de toute autre glande peut être exagéré sans qu'elle s'hypertrophie et comprime les organes environnants.

III. — ARGUMENTS CLINIQUES

Certains auteurs ont signalé l'existence de migraine chez des sujets présentant des manifestations cliniques d'hyperpituitarisme. TIMME et PARDÉE auraient constaté chez certains migraineux des troubles morphologiques du squelette à caractère acromégalique. Dans les antécédents héréditaires et collatéraux des migraineux on trouverait des sujets atteints de gigantisme.

Par contre, SÉDILLOT signale chez des migraineux des modifications du squelette attribuable à la « débilité hypophysaire congénitale » : maxillaire inférieur court, en retrait sur le reste du visage, mains petites, doigts effilés et courts, l'ensemble affecte la forme en fer de lance qui s'oppose à la main en battoir de l'acromégalie. Il est évident que ces constatations ne constituent qu'une curiosité et que la grosse majorité des migraineux n'offre aucune des particularités signalées plus haut.

IV. — ARGUMENTS THÉRAPEUTIQUES

TIMME et PARDEE ont obtenu de bons résultats en traitant leurs migraineux par des extraits hypophysaires. Dernièrement encore CARNOT, CAROLI et CACHERA ont considérablement amélioré leurs malades par des injections de lobe postérieur de l'hypophyse.

Disons tout de suite que d'autres auteurs ont échoué en utilisant cette médication. Il y a mieux encore : RILEY, BRICKNER et KURZROK ont provoqué sept fois sur neuf des accès de migraine par des injections de follutéine, produit à base de prolan.

V. — ARGUMENTS BIOLOGIQUES

1° MISE EN ÉVIDENCE DANS LES URINES DE MIGRAINEUX D'UN PRINCIPE MÉLANOPHORO-DILATATEUR D'ORIGINE HYPOPHYSIAIRE. CONTROLE PAR LA RECHERCHE DU PRINCIPE ÉRYTHROPHORO-DILATATEUR DU VAIRON.

(La méthode utilisée a été celle MM. COLLIN
et DROUET)

A) *Technique de l'examen*

On utilise, en raison de sa plus forte concentration, l'urine émise par le sujet à son réveil, et on injecte trois centimètres cubes dans le sac lymphatique dorsal d'une grenouille.

En raison des variations individuelles que présentent les animaux en expérience, on pique simultanément deux à trois grenouilles (*Rana Temporaria*). Celles-ci doivent être claires et placées dans un large bocal contenant un peu d'eau propre et déposé sur fond blanc en pleine lumière. Il importe de mettre le récipient à l'écart des rayons du soleil et à une température moyenne de 15 à 20°. D'autres grenouilles non injectées et placées dans les mêmes conditions servent de témoins.

Quand la réaction doit être *positive*, la teinte foncée du tégument de la grenouille apparaît en moyenne deux heures après injection, la rapidité et l'intensité du noircissement étant en rapport avec la concentration du principe actif dans l'urine. Il est des cas où la grenouille fonce en une heure; et d'autres vers la troisième heure seulement. Pour cette raison, il est indiqué de commencer la recherche dans la matinée, afin de disposer d'une période suffisante de lumière naturelle.

La durée de la réaction est variable. Elle est en moyenne de deux heures, quelquefois un peu moins et quelquefois un peu plus. L'intensité du noircissement peut aussi présenter quelques variations et il est fréquent, quand la réaction se répète positive pendant plusieurs jours, de noter une intensité croissante du noircissement. On ne considère toutefois comme positifs que les cas où la teinte est indiscutablement foncée, contrastant nettement avec celle des grenouilles témoins.

Très souvent la réaction se fait chez les deux ou trois grenouilles injectées avec cependant quelques légers écarts individuels de teinte. Quelquefois une seule noircit plus ou moins.

Il est donc possible en utilisant plusieurs batraciens, d'évaluer avec une certaine approximation la quantité de principe contenu dans l'urine.

La réaction ne paraît pas très toxique pour la grenouille qui supporte en général assez bien des injections répétées pendant plusieurs jours.

Il est indispensable, quelque soit le résultat de la première injection de continuer pendant une période de dix à quinze jours environ, avec les urines de chaque réveil. On constate alors ce fait d'un intérêt considérable, que la réaction passe par des alternatives de phases positives et de phases négatives, comme si la sécrétion hormonale était soumise à un rythme ou comme s'il se produisait de temps à autre des décharges de produits glandulaires dans l'organisme.

Il faut donc saisir le moment où la réaction sera positive et cela peut demander plusieurs jours d'observation.

La périodicité peut être régulière ou irrégulière, et dans le premier cas, le cycle peut se schématiser ainsi : phases positives de 5 à 6 jours alternant avec les phases négatives de 6 à 7 jours.

L'existence de ces alternatives, quand on les obtient en utilisant les mêmes grenouilles permet d'écarter l'hypothèse de l'établissement d'un réflexe conditionnel pour expliquer le noircissement répété pendant plusieurs jours.

B) OBSERVATIONS (I)

Le nombre des malades migraineux observés par MM. DROUET, MATHIEU et COLLESSON est de quinze, soit neuf femmes et six hommes. Trois cent douze échantillons d'urines de ces patients furent

(1) Nous remercions MM. DROUET, COLLESSON et MATHIEU d'avoir bien voulu nous autoriser à reproduire leurs observations publiées dans la *Revue d'Endocrinologie*,

injectés à 624 grenouilles. 39 Vairons furent utilisés pour contrôler les résultats obtenus chez *Rana temporaria* avec des urines qui provenaient de neuf mic-tions de différents malades.

L'élimination d'un principe hypophysaire par les urines des migraineux a été observée dans 13 cas sur 15. Afin de mettre en évidence les particularités de cette élimination, il nous paraît utile de résumer les principaux caractères cliniques et biologiques des observations faites chez ces malades.

OBSERVATION II

Mme C..., 25 ans. Insuffisance hépatique typique. Foie petit. Vésicule sensible au moment des époques et des migraines. Etant jeune fille, se plaignait de petites migraines légères et fugaces. Mariée, après la naissance d'un deuxième enfant, apparaissent des migraines extrêmement sévères, tous les dix jours. A la suite de deux cures hydrominérales, les migraines sont moins fréquentes, mais aussi sévères. Migraines cataméniales durant de 24 à 48 heures avec vomissements répétés (20 à 30 par jour). Photophobie. Migraines non moins longues et sévères chaque mois, 17 jours avant le début des règles. entre temps et irrégulièrement, petites crises de courte durée (trois à quatre heures), de légère intensité douloureuse, ne contraignant pas à l'allaitement. Dans tous les accès, la douleur est frontale et sus-orbitaire droite.

Cette patiente a été observée pendant 79 jours. Durant ce laps de temps, survinrent cinq grandes crises migraineuses, dont trois à l'occasion des règles. De plus, il y eut dix petites crises de quelques heures. D'une manière globale, il faut compter vingt-six jours avec migraines et cinquante-trois jours de bonne santé.

Les urines de chaque matin ont été recueillies. Soixante-quinze échantillons ont été ainsi injectés en soixante-dix-neuf

jours à cent soixante et onze grenouilles ; le nombre de fois où la réaction fut positive est de quarante et un. Celui où elle fut négative est de trente-quatre. Par deux fois, fut pratiqué le contrôle sur le Vairon, avec des urines ayant donné une réaction positive chez la grenouille. Ces deux fois, la réaction fut positive avec *Phoxinus laevis*. Il s'agissait d'échantillons d'urines contemporains la première fois, d'une grande migraine intermenstruelle, la seconde fois, d'une grande migraine cataméniale. Donc, quarante et une fois, il y eut élimination d'un principe hypophysaire dans les urines. Cette élimination ne se fait pas d'une manière quelconque. Elle présente des particularités importantes.

1° Elle se fait d'une manière périodique, procède par phases de deux à quatre jours consécutifs, séparées par des phases ou pendant plusieurs jours de suite, la réaction est négative.

2° De plus, les phases où la réaction est positive sont toutes au voisinage des crises de migraine. Il y a parallélisme dans le temps entre les deux faits. Les périodes de négativité des réactions correspondent aux intervalles libres de toute migraine.

Cependant, bien que le parallélisme soit très étroit dans le temps entre l'élimination d'un principe hypophysaire et l'apparition des migraines, il ne s'agit pas d'un synchronisme absolu. Le nombre de jours où il y eut réaction positive est de quarante et un ; celui des migraines de vingt-six. La durée des périodes d'élimination d'un principe hypophysaire déborde donc celles des accès migraineux. Tantôt il y a réaction positive pendant deux à quatre jours après l'accès. Ces faits se rencontrent séparément ou d'une manière conjointe. La réaction est positive chaque matin pendant tout le cours de l'accès migraineux. Quelquefois, cependant, il y a « un trou d'un jour » : en plein accès, en pleine période de réaction positive, un matin la réaction est négative (migraine du 6-9 décembre). Ce type de réaction ne se produit pas chaque fois qu'il y a un grand accès migraineux (crises du 9-11 janvier et du 13-16 février),

On peut aussi constater que la longueur des phases de réactions positives est proportionnelle à la durée des migraines.

Aux petits accès ne correspondent que deux jours consécutifs d'élimination du principe hypophysaire. Ceci est particulièrement net en ce qui concerne la petite migraine du 18 décembre, séparée de quatre jours de l'accès suivant.

Remarquons enfin que si toutes les migraines correspondent à une période de réaction positive, l'inverse n'est pas d'une rigueur aussi absolue, puisque le 5 février il y eut une réaction légèrement positive, sans qu'il y ait à signaler aucun phénomène pathologique notable. C'est là d'ailleurs un fait absolument exceptionnel et sporadique.

Il faut noter que, le 28 janvier, la malade sentant venir sa crise, il a été pratiqué deux injections sous-cutanées de un quart de lobe de post-hypophyse, suivant la méthode de Carnot, Caroli et Cachera. Aucune influence notable sur l'évolution de l'accès migraineux n'a été constaté.

OBSERVATION III

Mme X..., 35 ans, institutrice. Grande migraineuse. Crises d'apparition absolument irrégulière. Insuffisance hépatique. Parfois vésicule sensible. Constipation habituelle. A noter que l'ingestion de légumineuses (haricots secs, lentilles) détermine, à coup sûr, un accès de migraine. Durant la période où elle fut observée, cette institutrice, afin de faciliter les recherches, a tenu à déclancher un accès. Un soir donc, elle a introduit dans son régime un plat de haricots secs. Forte migraine le lendemain.

Observée pendant trente-quatre jours. Nombre de migraines : sept, dont deux fortes, une au moment des règles. Nombre d'échantillons d'urines injectés : trente-deux. Réactions positives : 9. Réactions négatives : 23. Une réaction pratiquée sur *Phoxinus* est positive.

Ici, comme dans l'observation précédente, le nombre de jours où il y a réactions positives est supérieur à celui des

crises douloureuses. Les périodes de passage de l'hormone dans les urines sont très courtes : deux jours. Les migraines et les phases de réaction positive coïncident dans le temps. Les migraines étant irrégulières, on remarque pendant dix jours qu'il y a un intervalle libre de crises. Durant cet intervalle, il y a neuf jours de réaction négative. Puis viennent huit jours avec trois migraines ; durant ces huit jours, quatre réactions positives en rapport avec les crises.

Treize jours encore pendant lesquels trois migraines sont groupées en quatre jours ; pendant ces quatre jours, on note deux réactions positives. Les autres neuf jours restants où la santé est excellente, on note neuf réactions négatives.

Remarquons toutefois qu'au huitième jour de la mise en observation, il y eut une réaction positive sans signes cliniques concomitants. Jamais, par contre, il n'y a de migraine durant les phases où le test de *Rana temporaria* est négatif.

OBSERVATION IV

Mme V..., 29 ans. Migraineuse depuis l'âge de 15 ans. Les migraines avaient beaucoup diminué de fréquence, à 26 ans, durant une grossesse et l'allaitement qui suivit. A la suite d'un traitement autohémothérapique, il n'y a plus de crises qu'au moment des règles. Ceci pendant deux ans, au bout desquels les crises redeviennent plus fréquentes. Le siège des douleurs est sus-orbitaire et oculaire à prédominance gauche. Foie petit. Constipation opiniâtre. Suivie pendant trente-deux jours. Deux fortes migraines, dont l'une de quinze heures en dehors des règles, l'autre de quarante-huit heures. Cette dernière a débuté en même temps que les menstrues et s'est terminée douze heures avant leur fin. En plus, quarante-huit heures avant les règles, petite céphalée de trois heures. Nombre de réactions positives : 11. Nombre de réactions négatives : 5.

Les deux grandes crises de migraines sont contemporaines des périodes d'élimination de l'hormone. A noter qu'à la

suite de la première crise, les réactions sont positives pendant huit jours. Puis, une période de quatre de négativité, pendant laquelle il n'y a qu'une légère céphalée de deux heures. Survient alors l'accès de migraine cataméniale. Apparition de réactions fortement positivées dès le début de l'accès, persistance de ces réactions positives pendant toute la durée du paroxysme douloureux ; trois jours après que tous les signes cliniques ont complètement disparu, il y a encore noircissement de la grenouille. La malade ne peut malheureusement être suivie plus longtemps. Un contrôle fait sur le Vairon au cours de la migraine cataméniale est positif.

OBSERVATION V

Melle G..., 20 ans, polonaise, étudiante dentaire. En France depuis trois mois. Depuis ce temps, prend ses repas au restaurant. Elle se plaint d'accès de migraine fréquents qui surviennent plusieurs fois par semaine : sont de courte durée (trois heures), siègent au niveau de la région temporale droite. Signes de dyspepsie hypotonique (pesanteurs digestives ; somnolence après le repas de midi, constipation opiniâtre). Les accès migraineux les plus sévères sont accompagnés d'un état nauséux. Foie et vésicule cliniquement normaux. Menstruation irrégulière (vient de passer deux mois sans être réglée).

Suivie pendant vingt jours, n'apporte que quinze échantillons d'urines matinales. Pendant les huit premiers jours, il n'y a de migraines que deux jours de suite : une réaction positive. Les six jours ultérieurs, pas de migraines ; chaque jour : quatre réactions positives ; trois jours de bon état : deux réactions négatives (un échantillon a manqué). Enfin, une forte migraine survient, réactions positives la veille et les deux jours suivants.

OBSERVATION VI

Mme F..., 48 ans. Insuffisance hépatique, ayant eu autrefois une crise de coliques hépatiques. Migraine remontant à l'époque où la patiente allait en classe. Pas de rapport remarqué entre les migraines et les fonctions menstruelles. Depuis un an, les crises douloureuses deviennent de plus en plus fréquentes et prolongées. Avant son entrée à l'hôpital, la patiente prend jusqu'à neuf cachets par jour d'analgésiques divers. Les douleurs sont frontales et temporales, uni ou bilatérales. Parfois, céphalée sur le sommet du crâne. Foie un peu gros, sensible à la pression.

Suivie pendant dix-sept jours, trois crises de migraine, dont deux de courte durée (une matinée), puis une grande attaque de migraine avec vomissements multiples; cette crise commence l'avant-veille des règles et se poursuit pendant six jours de suite. Les règles, elles, durent sept jours et demi. Seize urines sont injectées à 34 grenouilles. La veille de la première crise et le lendemain de la seconde, réactions positives. Puis cinq sans migraine, trois réactions négatives. Deux jours avant la crise cataméniale, la réaction devient positive, elle le demeurera dix jours de suite, sauf deux jours non consécutifs, en pleine migraine. Deux jours après la cessation de ce paroxysme douloureux, les réactions sont encore positives. La malade sort de l'hôpital et ne peut donc être suivie plus longtemps.

A noter que le matin du premier jour où s'est développé le grand accès migraineux, une ponction lombaire a été pratiquée : tension au Claude normale. Deux injections d'un quart de lobe de posthypophyse, pratiquées au début de la crise, n'ont eu aucune influence notable sur l'évolution de celle-ci. Le liquide céphalo-rachidien de la patiente ne déclanche pas le noircissement des grenouilles injectées, bien qu'on soit en pleine période de réactions urinaires positives.

OBSERVATION VII

Mme B..., 25 ans. Migraineuse dès l'enfance. Ces dernières années, a au moins une crise par semaine; en même temps, sensation de brûlures gastriques, et turgescence transitoire de la muqueuse nasale; larmolement. Mariée, il y a un an, a beaucoup grossi. Signe de dyspepsie hypotonique avec syndrome d'irritation entéro-colitique. Foie petit.

Suivie pendant sept jours, deux migraines à trois jours d'intervalle. La première crise est légère, de courte durée (quelques heures le soir); la seconde, plus accentuée, plus longue (une après-midi et une nuit). La veille de la première crise, réaction négative. Puis le matin suivant la crise, ainsi que les deux jours qui suivent, réactions positives. La veille de la seconde crise : réaction négative. Le malade, habitant loin de Nancy n'a pu envoyer d'échantillons d'urines pendant plus d'une semaine.

OBSERVATION VIII

Mme B. R..., 48 ans. Insuffisance hépatique. Foie petit. Grande migraineuse. Depuis plusieurs années, une crise apparaît fréquemment le lendemain ou le second jour après la fin des règles; elle dure trois jours environ. La patiente habitant hors de Nancy, nous n'avons pu faire qu'une seule injection à deux grenouilles, au lendemain d'un violent accès de migraine. Réaction positive.

OBSERVATION IX

M. M..., 30 ans, docteur en médecine. Asthmatique à l'âge de 12 ans. L'asthme ayant disparu à 17 ans a été remplacé par des migraines. Celles-ci sont violentes, siègent à la région susorbitaire droite, accompagnées d'état nauséux. Observé pendant une première période de vingt jours, au

cours de laquelle il y eut quatre migraines, puis une seconde période de vingt-quatre jours, avec une migraine seulement.

Durant la première période, les accès sont rapprochés; seize échantillons d'urines donnent quatorze réactions positives des mélanophores. Un contrôle sur le Vairon donne une réaction positive. Durant la période de vingt-quatre jours avec une seule migraine, dix-sept urines sont injectées, quatre échantillons seuls contemporains de l'accès (la veille, le jour de la migraine et les deux jours suivants) donnent des réactions positives chez *Rana temporaria* et *Phoxinus laevis*.

OBSERVATION X

M. S..., étudiant en droit, 20 ans, frère de Mme C... (observations II) cholémique familial, asthmatique dans l'enfance; aux crises d'asthme ont succédé celles de migraines, les douleurs sont parfois unilatérales, parfois bilatérales, susorbitaires, d'intensité variable. Les plus fortes sont accompagnées d'état nauséeux. Depuis des années, sauf pendant les vacances, souffre de la tête à peu près chaque jour, ce qui rend le travail intellectuel très pénible. On peut, sans forcer les termes, parler ici d'état de mal migraineux.

Suivi pendant deux périodes : une première de vingt jours, la seconde de vingt-quatre. Durant la première période, il y eut neuf crises de migraine, dont quatre fortes. Pendant ce temps, il y a réaction positive presque chaque jour. Viennent quatre jours libres de migraine : deux réactions négatives.. Nouvelle migraine : réaction positive.

L'intérêt particulier de cette observation réside en ce fait qu'il s'agit d'un malade, atteint en quelque sorte, de mal migraineux. Aux migraines quasi quotidiennes correspond une élimination quotidienne, elle aussi, de principe hypophysaire. On ne saurait parler ici d'un rythme alternant entre les phases positives et négatives. Pendant la deuxième période d'observation, on note sept jours sans accès migraineux. Le patient, habitué à s'étudier, nous fait remarquer qu'un tel

bien-être aussi prolongé n'est pas survenu depuis de nombreux mois. Pendant cette période, cinq réactions négatives pendant cinq jours de suite. Jamais un intervalle libre aussi prolongé n'a été décelable durant les quarante-cinq jours où les urines furent injectées à la grenouille. On note sur le vif, comme dans l'observation précédente, que non seulement il y a parallélisme entre les périodes de crises et celles d'élimination de l'hormone, mais que bien plus lorsqu'une modification se produit dans l'ordre d'apparition des migraines, il y a aussi une modification dans l'ordre d'élimination du principe pituitaire.

OBSERVATION XI

M. W..., étudiant en médecine, 24 ans. Migraines très violentes à l'âge de 10 ans, deux fois par semaine, avec vomissements. Depuis plusieurs années, les migraines sont plus rares, plus irrégulières, la douleur est toujours aussi forte, mais il n'y a plus de vomissements. Migraine susorbitaire gauche sans irradiations. Parfois, légers phosphènes, photophobie, bourdonnements d'oreilles.

Observé pendant vingt-quatre jours, vingt-trois échantillons d'urines sont injectés à 26 grenouilles. Pendant les quatre premiers jours d'observation, une forte migraine, puis une migraine plus légère trente-six heures après, trois réactions positives sur trois échantillons injectés; puis viennent cinq jours de bien-être, cinq réactions négatives. Une petite migraine, réaction positive le matin qui précède cette crise, ainsi que les trois jours suivants. Puis, trois jours de suite, réaction négative. Une nouvelle migraine survient; dès le lendemain, pendant deux jours, réaction positive.

Chez ce malade, cependant, il faut noter que, si les migraines ont toujours lieu en concordance avec les réactions positives des urines, si les phases négatives coïncident avec les intervalles libres de crises, pendant les quatre derniers jours d'observation, nous avons obtenu quatre réactions positives, sans qu'il y ait eu migraine.

OBSERVATION XII

M. O..., chauffeur d'auto-car, 26 ans, hospitalisé au service du Professeur RICHON. Migraines ophtalmiques à l'âge de 14 ans. Ces migraines, qui avaient disparu de 21 à 26 ans, reprennent depuis deux mois. Durant cette période, il y a eu trois crises. Entre à l'hôpital du 8 décembre au 24 décembre 1932. Trois crises de migraine simple surviennent pendant les trois premiers jours d'hospitalisation; durant ce temps, quatre réactions positives. Deux jours de tranquillité, une réaction négative. Puis, petite migraine, le matin, même réaction positive. Les dix jours suivants, il n'y a pas de migraine. Dix réactions négatives, sauf un matin, où il y a une légère réaction positive sans signes cliniques notables concomitants.

Une ponction lombaire a été pratiquée au cours d'une crise migraineuse. La tension du liquide céphalo-rachidien, prise à l'appareil de Claude, est normale. Réactions négatives avec les grenouilles injectées de liquide céphalo-rachidien, bien qu'on soit en pleine période positive du côté des urines.

OBSERVATION XIII

M. L..., étudiant en médecine, 26 ans, migraineux dès l'enfance, prévoit ses migraines par une sensation spéciale de malaise général. Ayant senti qu'une migraine allait se déclancher, il conserve les urines d'une miction. La réaction qu'elle donne est négative. La migraine apparaît au cours de l'après-midi et dure toute la journée, ainsi que la nuit suivante. Les urines du réveil et des deux jours suivants donnent une réaction positive.

OBSERVATION XIV

M. H..., ouvrier, 30 ans, grand migraineux, vient un matin à la consultation externe de l'hôpital, alors qu'il souffrait d'une violente crise de migraine. Les urines recueillies au

cours de la visite donnent une forte réaction des mélanophores.

Les observations qui suivent sont distinctes des précédentes non par l'histoire clinique des malades, mais par l'absence de toute réaction positive durant le temps de mise en observation, bien que plusieurs accès migraineux aient eu lieu.

OBSERVATION XV

Mme B..., 28 ans, migraineuse de longue date, les crises sont plus nombreuses depuis une dernière grossesse.

Suivie pendant huit jours, deux migraines. Toutes les réactions sont négatives, aussi bien durant l'accès que pendant les périodes de bon état.

OBSERVATION XVI

Mme C. O..., 50 ans, passé hépato-vésiculaire chargé, cholecystectomisée il y a trois ans, on trouve vingt-quatre calculs dans sa vésicule. Grande migraineuse.

Suivie pendant dix-sept jours, au cours desquels elle a deux grosses crises de migraine et huit petites. Sur treize urines injectées, deux seules ont donné une réaction positive le lendemain et le surlendemain d'une des grosses attaques. Cependant, onze échantillons d'urines, contemporains d'une forte crise et de sept petites, n'ont absolument donné aucun noircissement de la grenouille.

C) INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Ainsi que le font observer les auteurs, l'étude de ces observations permet de constater que l'élimination d'un principe hypophysaire par les urines a lieu

pendant un nombre de jours variable allant d'un à six et même dix jours consécutifs.

Entre ces phases, où la réaction des mélanophores est positive, se placent les phases de négativité. La durée des périodes négatives est plus ou moins longue. Ce caractère de périodicité mérite de nous arrêter un instant.

MM. COLLIN et DROUET l'ont déjà mis en évidence chez des malades basedowiens ou atteints de tumeur hypophysaire.

Ce qui appartient en propre à la migraine, c'est que la périodicité de l'élimination est toujours contemporaine des paroxysmes douloureux.

Chez les patients aux migraines fréquentes, les périodes où la réaction des mélanophores est positive, sont rapprochées au point que, parfois, on ne peut plus parler de périodicité. Ainsi dans le cas de l'observation X, le malade, souffrant quotidiennement avait presque un état de mal migraineux, l'excrétion de principe hypophysaire s'est poursuivie chaque jour pendant dix jours consécutifs.

Bien plus, lorsqu'il y a une modification dans le rythme d'apparition des migraines, il y a aussi une modification dans celui de l'élimination de l'hormone (observations VII et X).

Un autre caractère nous paraît aussi être propre à la migraine bien qu'il soit peut-être moins nettement tranché : la longueur des périodes positives semble dépendre de l'intensité de la crise migraineuse. A l'occasion des petits accès, le noircissement de la grenouille se produit durant un jour, parfois deux,

exceptionnellement *trois. Aux grandes migraines, par contre, correspondent, la plupart du temps, des éliminations prolongées de principe pituitaire, qui vont jusqu'à durer huit et même parfois dix jours consécutifs.

Le parallélisme est donc étroit entre les accès de migraine et les phases de passage du principe pituitaire dans les urines. Il n'est pas, toutefois, d'un synchronisme absolu, rigide, mathématique. On trouve un nombre de variétés individuelles dans le parallélisme entre les migraines et les phases de réaction positive.

Tantôt, l'émission d'hormone commence avant l'accès migraineux, puis se continue durant toute la crise et se poursuit quelques jours au delà.

Tantôt le schéma est le même avec cependant une réaction négative d'un jour au cours de l'accès, c'est ce que les auteurs ont appelé une *réaction avec trou*.

Tantôt l'élimination des principes pituitaires précède de quelques jours le début de la crise, se poursuit pendant celle-ci et cesse avec elle.

Tantôt c'est l'inverse, la crise migraineuse débute en phase négative, les réactions positives n'apparaissent qu'avec elle et lui survivent quelques jours.

Tantôt enfin, et c'est là semble-t-il l'apanage des petits accès de migraine, la grenouille noircira pendant un jour seulement, soit la veille, soit au lendemain du paroxysme douloureux.

Dans tous les cas où le contrôle sur le vairon a été effectué les résultats ont été comparable à ceux obtenus chez la grenouille.

Quoi qu'il en soit de ces variétés individuelles, deux faits se dégagent de ces observations. Ce sont :

1° La présence intermittente dans les urines de migraineux d'une hormone hypophysaire à action dilatatrice sur les mélanophores de la grenouille et qui agit aussi sur les érythrophores du Vairon.

2° La coïncidence dans le temps des paroxysmes migraineux et des phases de passage de l'hormone dans les urines.

Quelles inductions peut-on tirer de ces constatations tant en ce qui concerne l'étude des troubles hormonaux hypophysaires que du rôle joué par le dysfonctionnement de la pituitaire dans le développement de l'accès migraineux.

A nous en tenir aux idées classiques, le fait d'avoir déclanché la réaction des mélanophores est la preuve d'un hyperfonctionnement de la post-hypophyse.

Cependant la série d'arguments d'ordre histobiologique apportés récemment par le professeur COLLIN et ses collaborateurs au sujet de l'histophysiologie de la glande pituitaire tend à nous faire admettre que les réactions des mélanophores sont les témoins non seulement de l'hyperfonctionnement de la post-hypophyse limité à l'hormone pigmentophorique, mais peut-être aussi de l'hypophyse en entier y compris le lobe antérieur. Il y aurait donc dans la migraine un hyperfonctionnement de toute la glande pituitaire.

Cette interprétation des expériences de MM. DROUET, MATHIEU et COLLESSON trouve un appui dans les recherches, contemporaines à celles-ci, de

RILEY, BRICKNER et KURZROK dont nous parlerons plus loin.

En faveur de l'hypothèse qu'il y a chez les migraineux, un hyperfonctionnement total de la glande pituitaire, faudrait-il ranger aussi les arguments que l'on pourrait tirer de l'interprétation donnée par JORES et LENSSEN de la signification de la réaction des érythrophores du Vairon. Dans plusieurs cas, on a injecté à *Phoxinus laevis* des urines qui avaient déjà noirci *Rana temporaria*.

Les résultats on chaque fois été positifs. En se basant sur les données qui ressortent des travaux de ZONDEK et KROHN, les auteurs ne pensaient mettre en évidence qu'un seul et même principe par deux tests différents. Par contre JORES et LENSSEN ont récemment émis l'opinion que les réaction des mélanophores de la grenouille et celles des érythrophores du Vairon sont deux tests absolument distincts. L'apparition de la robe de noce chez *Phoxinus laevis* serait sous la dépendance du prolan et d'autres substances pré-hypophysaires. L'interprétation de JORES et LENSSEN viendra-t-elle à prévaloir sur celle de ZONDEK et KROHN ? Nous ne saurions en préjuger ici. Mais, en cas d'affirmative les résultats obtenus par les auteurs Nancéiens seraient non plus seulement comparables, mais dans un certain sens, identiques à ceux de RILEY, BRICKNER et KURZROK.

Quoi qu'il en soit on peut affirmer que chez treize migraineux sur quinze observés, il y avait hypersécrétion d'hormone dite post-hypophysaire et que celle-ci s'accompagne vraisemblablement d'un hyperfonctionnement total de la glande pituitaire.

2° L'EXCRÉTION ANORMALE DE FOLLICULINE ET DE PROLAN CHEZ DES MALADES SOUFFRANT DE MIGRAINES.

Frappés par la prédominance de la migraine chez la femme et son éclosion au moment des règles, H.-A. RILEY, R.-M. BRICKNER et R. KURZROK (de New-York), ont voulu rechercher le taux de la folliculine et du prolan A chez les migraineuses au cours de leurs accès. Ils se sont adressés à des sujets jeunes souffrants de migraines typiques unilatérales avec nausées et vomissements, ils ont éliminé toutes celles chez qui une affection neurologique quelconque pouvait être incriminée à l'origine de l'accès de migraine.

La folliculine a été dosée dans les urines par la méthode de KURZROK et RATNER : 750 cm³ d'urine légèrement acidifiée sont à moitié saturés avec du chlorure de sodium et ensuite extraits pendant 24 heures au moyen de l'éthylacétate dans un extracteur continu. L'éthylacétate est ensuite reprise sous faible pression et l'hormone est mise dans 10 cm³ d'huile d'olive. L'hormone est injectée en doses graduées à des femelles adultes de rats. L'apparition du plein œstrus au niveau du tractus génital indique la présence de folliculine et permet son dosage.

Le prolan est déterminé par la méthode de ZONDEK : 30 cm³ d'urine du matin sont précipités par six volumes d'alcool à 95°. Le précipité centrifugé, lavé à l'éther est repris par 6 cm³ d'eau distillée. Le produit est injecté à des souris impubères. A la fin de la centième heure après l'injection, la souris est sacri-

fiée et ses ovaires sont examinés, la présence de follicules mûrs indique la présence de prolan.

Pendant une première phase les auteurs n'ont fait qu'un seul examen par malade. A leur étonnement, ils ont constatés que contrairement à ce que l'on voit chez la femme normale, la folliculine manquait constamment ou existait en faible quantité (moins de 15 unités rat). Par contre le prolan existait dans six cas sur quinze.

Un tel comportement du mécanisme hormonal n'a été jusqu'à présent constaté qu'au cours de l'apparition de la ménopause. Cette constatation a incité les auteurs à faire des recherches quotidiennes des hormones précitées, pendant une période assez longue, de façon à étudier le comportement de celles-ci une semaine avant et une semaine après les migraines. Le but recherché était de déterminer si l'excrétion du prolan était périodique ou constante. Au cas où il y avait périodicité il était important de voir quelle était la relation entre la périodicité et l'apparition des accès migraineux. De plus, on a injecté dans les muscles, à la fin de la période d'observation, 2 c/c de follutéine (produit américain contenant du prolan) pour voir si un accès de migraine était déclenché.

Les observations recueillies par les auteurs américains nous paraissent assez instructives pour être rapportées ici.

OBSERVATION XVII

Mme A. S..., 36 ans, ménagère, souffre de migraine simple. Les céphalées ont commencé à l'âge de cinq à six ans. Au début une migraine, toutes les trois ou quatre semaines. Depuis la naissance de son premier enfant, en 1922, une migraine typique toutes les semaines ; l'accès migraineux dure de sept à douze heures ; il s'accompagne de photophobie intense. Cette femme est bien réglée, il n'existe aucun rapport entre les céphalées et les menstrues. Deux grossesses, en 1922 et 1926, n'ont nullement influencé les migraines. A noter que la mère, la sœur, et deux frères de la malade sont migraineux eux aussi.

Dosage des hormones : folliculine absente ou présente en faible quantité. Chaque céphalée est associée à une excrétion de prolan. Il n'y a pas d'excrétion de prolan en dehors des migraines. Céphalée pendant les époques. L'injection de follutéine produit une migraine et une excrétion de prolan.

OBSERVATION XVIII

Mme B. H..., ménagère, 36 ans. Migraine typique depuis l'âge de 18 ans, survenant deux à trois fois par semaine. La malade est bien réglée et ses migraines ne sont généralement pas en rapports avec ses menstrues. Elle a eu deux grossesses pendant toute leur durée, les céphalées ont disparu.

Dosage des hormones : la recherche des hormones dans les urines a été effectuée pendant deux mois et demi. La folliculine était absente ou présente en très faible quantité sans rapport avec les migraines. Tous les maux de tête s'accompagnaient d'élimination de prolan. Deux fois, on a constaté la présence de prolan sans migraine. Pendant ces deux mois et demi de mise en observation sont survenues deux périodes menstruelles accompagnées chacune d'accès de migraine et d'excrétion de prolan. A la fin de la période d'observation, une injection de deux centimètres cubes de follutéine a déclanché une migraine,

OBSERVATION XIX

Mme C. R..., ménagère. Depuis 1927, accès de migraine ophtalmique survenant au début toutes les quatre à six semaines, puis, depuis un an, un accès tous les dix à quinze jours. Les accès sont habituellement associés aux époques, ils durent trois ou quatre jours.

Dosage des hormones : la folliculine était présente en très faible quantité. Toutes les migraines sont accompagnées d'une excrétion de prolan. Aucune céphalée n'est survenue sans que cette excrétion apparaisse. Au moment des règles, excrétion de prolan et migraine. L'injection de 2 centimètres cubes de follutéine provoque une migraine et l'excrétion de prolan dans les urines.

OBSERVATION XX

Mme S. S..., ménagère. A dix-sept ans, en même temps que se sont installées les règles, est survenu un premier accès de migraine ophtalmique. Depuis, un accès à chaque période menstruelle. Depuis la naissance de son deuxième enfant, âgé de 8 ans, les migraines surviennent tous les quinze jours et s'accompagnent de scotome persistant, de nausées, de photophobie et d'une sensation de fatigue extrême. L'accès de migraine dure de trois à quatre jours. La malade a eu trois enfants; les première et deuxième grossesses n'ont exercé aucune influence sur les migraines; pendant la troisième grossesse, disparition des migraines jusqu'au dernier mois, date à laquelle les migraines sont réapparues avec leurs caractères habituels. La mère de la malade est migraineuse, elle aussi.

OBSERVATION XXI

Mlle A. T..., célibataire, 28 ans, épicière. Depuis 1923, accès de migraine qui, jusqu'en 1928, apparaissaient au deuxième ou troisième jour de chaque deuxième ou troisième période menstruelle. Depuis cette date, les accès sont plus irrég-

gouliers, plus fréquents et aussi plus violents.. Ils durent douze à vingt-quatre heures. Une sœur de la malade est migraineuse elle aussi.

Dosage des hormones : folliculine absente et présente en petite quantité. Chaque migraine est accompagnée d'une excrétion de prolan. Pas de prolan sans migraine. La menstruation provoque une migraine et une excrétion de prolan.

OBSERVATION XXII

Mme E. C..., 34 ans, téléphoniste. Depuis 1926, migraine survenant une fois par mois au deuxième jour des époques. Depuis six mois, les migraines sont plus fréquentes et intermenstruelles; elles durent 8 à 10 heures. Pas de grossesse. Mère migraineuse.

Dosage des hormones : folliculine absente ou présente en faible quantité. On a enregistré une céphalée associée à une excrétion de prolan et une céphalée sans excrétion de prolan. L'injection de follutéine provoque une migraine et l'excrétion de prolan.

OBSERVATION XXIII

Mme M. M..., ménagère, 27 ans. Depuis 1927, accès de migraine ophtalmique survenant deux fois par semaine, accompagnés de vomissements et scotome. La malade a eu six grossesses; chaque fois, pendant celles-ci, les accès devenaient plus sévères et plus prolongés.

Dosage des hormones : folliculine absente ou présente en faible quantité, une seule fois elle s'y trouvait en quantité normale.

On a enregistré deux céphalées avec excrétion de prolan et une céphalée où il manquait des échantillons d'urine pour faire le dosage. Pendant les règles, maux de tête et excrétion de prolan. Une injection de follutéine n'a pas déclenché de migraine.

OBSERVATION XXIV

Mme E. S..., 44 ans, femme de ménage. Depuis l'âge de 14 ans, petites migraines menstruelles. A l'âge de 42 ans, les maux de tête deviennent plus intenses, plus prolongés et durent trois à cinq jours, de préférence pendant les règles. Les migraines n'ont pas été influencées par les grossesses, sauf pour la première qui les a fait disparaître. Dans les antécédents, signalons qu'un grand-père paternel et une tante souffraient de migraine. Un frère a le rhume des foins. La sœur est sujette à l'urticaire et le fils aîné a de l'asthme et le rhume des foins.

Dosage des hormones : folliculine absente ou présente en faible quantité. Les céphalées s'accompagnent d'excrétion de prolan, cependant on en note une sans excrétion de prolan. Pas de prolan sans migraine. La menstruation s'accompagne de migraine et d'excrétion de prolan.

OBSERVATION XXV

Mme E. B. C..., 45 ans. Depuis 1911, migraines cataméniales qui, depuis plusieurs mois, sont devenues plus fréquentes. Elles surviennent toutes les semaines et s'accompagnent de vomissements, de vertiges, de photophobie et de scotomes aveugles. En 1917 et 1919, grossesses avec disparition de la migraine pendant celles-ci. En 1928, la malade subit l'hystérectomie. Bien qu'on laisse l'ovaire gauche, la ménopause s'est installée depuis, sans influencer les migraines. Dans ses antécédents, on trouve un frère migraineux.

Dosage des hormones : folliculine absente à cause de la ménopause. Excrétion continuelle de prolan. Trois accès de migraine sont survenus pendant la période de mise en observation. Une injection de follutéine a provoqué une migraine.

OBSERVATION XXVI

Mme S. M..., 45 ans, ménagère. Depuis sa puberté, à l'âge de 13 ans, accès de migraine apparaissant de deux à cinq jours avant les règles. En 1932, ménopause spontanée ; depuis, les céphalées sont devenues constantes avec nausées et scotome aveugle de l'œil gauche. Pendant les grossesses, les migraines sont plus intenses. Dans ses antécédents, on note une mère souffrant de céphalée mal caractérisée.

OBSERVATION XXVII

Mme H. G..., 64 ans, veuve. Les migraines ont débuté en 1893, après la naissance de son premier enfant. Elles étaient toujours cataméniales jusqu'à la ménopause survenue à l'âge de 44 ans. Depuis, elles apparaissent une fois par mois. Actuellement, migraines plus sévères et plus fréquentes. La femme a eu deux grossesses : les céphalées ont été plus fréquentes et plus intenses pendant celles-ci. Une fille souffre de migraine ophtalmique.

Dosage des hormones : ménopause : folliculine absente ; présence constante de prolan. Etat de mal migraineux. Une injection follutéine déclanche un très gros accès de migraine.

OBSERVATION XXVIII

M. S. O..., chauffeur, 25 ans. Depuis 1916, accès de migraine survenant au début, deux fois par an. Leur fréquence s'est accrue progressivement au point de survenir toutes les deux à quatre semaines. Les migraines s'accompagnent de vomissements et de photophobie. Elles durent deux à trois jours. Le père et la mère sont migraineux.

Dosage des hormones : sujet mâle, donc pas de recherche folliculine. Toutes les céphalées, sauf une où l'on a pas eu assez d'urine, sont accompagnées d'une excrétion de prolan. Une excrétion de prolan a eu lieu en dehors de toute migraine. On a fait deux injections de follutéine ; la première a déter-

miné une migraine peu intense survenue au bout de trois jours et que a duré quarante-huit heures; la deuxième n'a donné aucun résultat.

OBSERVATION XXIX

M. C. W..., 37 ans, migraine depuis 1919, survenant une à trois fois par semaine et durant de deux à six heures. Le père du malade souffre de céphalée et un oncle est migraineux.

Dosage des hormones : quatre migraines associées à une excrétion de prolan. Quatre migraines sans prolan. Pas de prolan sans migraine. On n'a pas injecté de follutéine.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

L'étude de ces observations permet de formuler les conclusions suivantes :

1° La recherche de la folliculine a montré que ce produit manquait ou était présent dans les urines des migraineuses, mais en quantité moindre que normalement. Elle excédait rarement cinq unités-rat par litre. D'une manière exceptionnelle cette hormone atteignait quinze à vingt unités-rat, dose normale chez la femme en pleine activité génitale. La folliculine manquait constamment chez les femmes ménopausées. On ne peut établir aucun rapport entre les variations d'excrétion de folliculine et les apparitions de migraine.

2° L'excrétion de prolan a été constatée chez toutes ces migraineuses.

a) Chez trois femmes ménopausées (une artificiellement et deux spontanément), le prolan était excrété tous les jours en forte quantité. De même, les migraines étaient quotidiennes et intenses.

b) Chez onze autres malades (neuf femmes et deux hommes) l'excrétion de prolan a été intermittente et de quantité variable. Chez des malades le nombre total des crises de migraine observées fut de vingt-neuf : *vingt fois sur vingt-neuf la céphalée était précédée ou accompagnée par une apparition de prolan dans les urines*. Cette excrétion précédait, le plus souvent d'un nombre variable de jour l'éclosion des migraines. Habituellement l'excrétion du prolan continuait jusqu'au jour où se déclanchaient les migraines, le prolan alors disparaissait des urines. L'apparition du prolan dans les urines précède les migraines de :

- 1 jour dans sept cas,
- 2 jours dans quatre cas,
- 3 jours dans cinq cas,
- 4 jours dans un cas,
- 6 jours dans un cas.

Chez les malades avec état migraineux constant, l'excrétion du prolan fut pratiquement interrompue.

c) Dans les neuf autres cas on n'a pu relever aucune relation entre l'excrétion de prolan et la migraine. Toutefois dans sept cas on n'a pu faire aucune étude sérieuse par manque d'échantillons d'urines. Deux fois seulement les urines ont été fournies en quantité suffisante, mais la migraine est survenue en dehors de toute excrétion de prolan.

d) Cinq fois on a constaté l'excrétion de prolan en dehors des migraines.

VI. — ÉTUDE CRITIQUE DES DIVERS ARGUMENTS

Il résulte des considérations que nous avons développées dans les chapitres précédents que de nombreux arguments militent en faveur d'une intervention de l'hypophyse dans le déclenchement de l'accès de migraine. Mais une étude critique de ces arguments montre clairement le peu de solidité de certains d'entre eux.

Les arguments cliniques ne méritent guère d'être pris en considération, il est tout à fait exceptionnel de trouver chez les migraineux des manifestations à caractères acromégalique. Il est tout aussi rare de constater chez eux, des caractères, que SÉDILLOT a rattaché arbitrairement à l'insuffisance hypophysaire.

Les arguments radiographiques ne méritent guère plus de crédit, personne n'a retrouvé chez les migraineux les lésions destructives de la selle turcique décrites par PAULIAN.

Les arguments thérapeutiques n'ont aucune valeur, les produits hypophysaires qui agiraient favorablement sur la migraine d'après CARNOT, CAROLI et CACHERA se sont montrés franchement nocifs entre les mains de RILEY, BRICKNER et KURZROK.

Les arguments anatomiques développés par SÉDILLOT expliquent pourquoi l'hypertrophie de l'hypophyse peut intervenir dans la production de la migraine, mais ils ne prouvent nullement la réalité de cette intervention, et n'apportent aucune preuve scientifique. D'ailleurs on ne comprend pas comment l'hypertrophie d'une seule moitié de l'hypophyse puisse comprimer la bandelette optique sans comprimer en même temps les nerfs moteurs oculaires et pathétiques contenu dans le sinus caverneux et déterminer le strabisme.

L'examen du champ visuel paraît fournir des arguments plus solides toutefois là encore les résultats sont discordants. CUSHMANN trouve un rétrécissement du champ visuel persistant même en dehors de l'accès de migraine. Par contre MM. ETIENNE, DROUET et GAULT indiquent que ce rétrécissement n'existe que pendant l'accès migraineux et disparaît par la suite. Les observations sont encore trop rares pour permettre une conclusion.

Les arguments biologiques tirés de la recherche des hormones hypophysaires dans les urines de migraineux sont autrement plus solides.

En effet, simultanément, par des techniques complètement différentes MM. DROUET, MATHIEU et COLLESSON à Nancy, RILEY, BRICKNER et KURZROK en Amérique ont abouti à des conclusions qui se confirment réciproquement.

Les auteurs Nancéiens ont mis en évidence dans urines de migraineux un principe mélanophoro-dilatateur dont l'origine hypophysaire paraît bien

prouvé. Ce principe apparaît dans les 1 à 4 jours qui précède l'accès migraineux et disparaît quand cesse l'accès.

Les Américains ont montré de même, que dans une forte proportion, les urines de migraineux contiennent le prolan mis en évidence par la technique de ZONDEK. Ce prolan apparaît et disparaît dans des conditions rigoureusement semblable à celles indiquées par les auteurs Français.

De nombreuses recherches de contrôle entreprises par le professeur COLLIN et ses collaborateurs et par les Américains, ont montré que ces deux réactions sont rigoureusement spécifiques et quelles traduisent constamment un hyperfonctionnement de l'hypophyse. Toute hypothèse de simple coïncidence doit donc être abandonnée et nous pouvons admettre qu'il existe chez de très nombreux migraineux un hyperfonctionnement hypophysaire.

Peut-on relier la migraine à la sécrétion exagérée d'une quelconque des nombreuses hormones hypophysaires actuellement isolées ? Nous ne le croyons pas. Pour ZONDEK le principe érythrophoro et mélanophoro-dilatateur appelé par lui intermédine, serait sécrété par le lobe intermédiaire. Le prolan lui, est produit par le lobe antérieur.

La constatation de ces deux hormones chez les migraineux serait en faveur d'un hyperfonctionnement global de l'hypophyse. D'ailleurs c'est l'interprétation que MM. COLLIN et DROUET en ont donnée, d'une façon générale, en se basant sur la réaction des mélanophores.

Reste à expliquer par quel mécanisme intervient l'hypophyse dans la production de la migraine.

Deux interprétations sont possibles.

1° *Explication mécanique.* — La congestion transitoire de l'hypophyse pourrait déclencher la douleur de la migraine par irritation des filets nerveux contenus dans cette glande. Cette explication cadre bien avec la fréquence bien connue des migraines menstruelles. Mais en réalité, il ne semble pas que l'hypertrophie de l'hypophyse soit douloureuse. Au cours des premiers mois de la grossesse, l'hypophyse augmente de volume sans provoquer de céphalée. Chez les acromégales les céphalées sont fréquentes mais n'affectent nullement le type migraineux.

2° *Explication hormonale.* — Il nous semble plus logique d'incriminer l'intervention d'une production exagérée des hormones hypophysaires. Les constatations des auteurs américains qui provoquent la migraine par des injections de follutéine sont en faveur de cette manière de voir. Est-ce l'hormone hypophysaire qui déclanche directement les accès de céphalée ? Nous ne le croyons pas. En effet les observations des auteurs Nancéiens et celles des Américains s'accordent à constater que l'apparition des principes hypophysaires dans les urines n'agit qu'indirectement en mettant en action un autre mécanisme qui lui, provoquerait la migraine. Cette interprétation, explique aussi, pourquoi l'injection de follutéine n'agit qu'après un intervalle de plusieurs jours. De même, elle pourrait servir à répondre à

une grave objection que l'on peut opposer à la théorie hypophysaire de la migraine.

En effet au cours de la grossesse et chez des malades atteints de tumeur hypophysaire la migraine s'atténue ou disparaît bien qu'on constate dans les urines une élimination massive de prolactin. RILEY, BRICKNER et KURZROK expliquent cette contradiction par l'absence au cours de la grossesse du facteur indispensable qui relie entre elles l'hypersecretion hypophysaire et la migraine.

Peut-on s'avancer plus loin et chercher en quoi consiste ce facteur intermédiaire ? Nous avons montré dans le chapitre préliminaire de ce travail l'importance du rôle du sympathique intracranien, de l'ovaire, de la thyroïde, du foie et celui du choc anaphylactique. Or, il se trouve, que l'hypophyse, ce levier de commande de l'organisme, intervient dans la mise en action de tous ces facteurs.

Son action sur l'ovaire est actuellement bien connue. M. DROUET a étudié dernièrement les corrélations qui existent entre l'hypophyse et la thyroïde. PARTURIER et BECQUET ont étudié récemment le retentissement des états hypophysaires sur le foie. L'action de l'hypophyse sur le sympathique est actuellement bien établie, elle peut s'exercer directement : le lobe postérieur de l'hypophyse sécrète une hormone qui provoque la contraction des fibres musculaires lisses de l'utérus, de l'intestin et surtout des artères. Cette action peut s'exercer indirectement, l'hypophyse agissant par l'intervention des centres sympathiques du diencéphale pour provoquer le spasme de certains territoires artériels du cerveau.

D'autre part, certains travaux ont montré ces années dernières, que l'introduction d'albumine hétérogène dans l'organisme était susceptible de provoquer au niveau de l'hypophyse des modifications cytologiques importantes qui reflétaient certainement une perturbation dans la fonction de la glande pituitaire.

C'est ainsi que M. FLORENTIN et WEIS ont étudié les modifications structurales provoquées au niveau de l'hypophyse par l'injection d'ovalbumine et de sérum de cheval. Des cobayes adultes des deux sexes reçurent des injections d'ovalbumine au 1/3° et furent sacrifiés à des intervalles différents, soit après une seule injection, soit après des injections répétées.

L'étude chronologique des modifications montre que l'hypophyse réagit en premier lieu à ces injections en lançant dans la circulation des produits élaborés dans le lobe glandulaire et, qu'après cette phase d'excrétion brutale survient une nouvelle phase d'élaboration qui semble par la suite se stabiliser.

Sans pousser plus loin l'interprétation de ces faits récents qui demandent de nouvelles recherches, il n'est pas impossible d'expliquer d'avance l'hypothèse d'une réaction hypophysaire dans certains états de sensibilisation. La glande pituitaire en subirait les répercussions et traduirait son trouble par l'exagération d'une ou plusieurs de ses fonctions.

En résumé dans le déclenchement de la crise interviennent une foule de facteurs et une explication univoque serait forcément trop restreinte et ne pourrait jamais expliquer tous les faits. L'action du sym-

pathique et des glandes à sécrétion interne est particulièrement importante. Par conséquent il nous paraît logique d'attribuer un rôle prédominant à l'hypophyse, cette glande maîtresse du système endocrino-sympathique.

Des recherches biologiques bien contrôlées semblent donner une base solide à cette conception. Nous espérons que des travaux ultérieurs viendront confirmer ces résultats et éclairer les nombreuses inconnues qui subsistent dans ce problème.

CONCLUSIONS

De nombreux arguments ont été publiés en faveur de l'intervention de l'hypophyse dans la migraine.

1° Les arguments anatomiques et radiographiques ne sont nullement convaincant.

2° Le champ visuel a été exploré trop rarement pour permettre des conclusions.

3° Les arguments cliniques et thérapeutiques sont extrêmement faibles et contradictoires.

4° Les arguments biologiques sont par contre d'une très grande valeur. Dans la majorité des cas explorés, il existe en même temps que les accès de migraine des décharges d'hormones hypophysaires dans les urines affectant le même rythme que ceux-ci.

5° Ces constatations ne permettent encore aucune conclusion définitive en ce qui concerne le mécanisme de l'accès de migraine.

BIBLIOGRAPHIE

- APERT. — Discussion à propos de la migraine thyroïdienne (Soc. méd. des Hopitaux, 12 mai 1906).
- ASCHEIM et ZONDEK. — Die schwangerchaft diagnose aus dem harm durch Nachweiss des hypophysenvorderlappen hormons (Klin. Woch. 1928-7-1404).
- BALYEAT. — Migraine; 1. vol., Lippiercott, ed., Londres.
- BALIF. — Auto-observation de migraine guérie par le traitement thyroïdien.
- BLESSIG et AMBURGER. — Ein fall von schwerer flimmer migrane mit retinalen angiospasmen (Saint-Pétersbourg, méd. Wochenschrift, 1910, t. 35, p. 622).
- BRANWELL. — Rapport sur la migraine à la réunion annuelle de la Britsch Médical Association.
- BRISSAUD. — Article « La migraine » (Traité de Médecine de BROUARDEL et GILBERT).
- CANTILO. — « La migraine ophtalmique (Thèse de Montpellier 1929).
- CARNOT, CAROLI et CACHERA. — Sur l'action anticéphalgique de l'extrait du lobe postérieur d'hypophyse (*Paris Médical*, 12 novembre 1932, p. 392).
- CHARCOT. — « Migraine ophtalmique » (Leçon du mardi, 1892, p. 22 et 89).
- CHIRAY et LOMON. — Sur la migraine biliaire et son traitement par le drainage médical des voies biliaires (Bul. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp., 17 juin 1927).
- CHIRAY, PAREL et MILOCHEVITCH. — La cholecystatonie (la *Presse Méd.*, 12 septembre 1925).

- CHIRAY et TRIBOULET. — Rôle de la stase cholecystique dans certains états migraineux qui guérissent par le drainage médical biliaire (*Presse Médicale*, 11 mars 1925, p. 312 et 315).
- CHRISTIANSEN. — Etude clinique de la migraine (Rapport à la sixième Réunion Neurolo. Intern., 25, 27 mai 1935, *Revue Neur*, juin 1935).
- COLLIN R. — Sur l'origine histologique des hormones post-hypophysaires : l'intermédiine (Soc. Biol. Nancy, in. Bulletin Soc. Biol., avril 1933, p. 1351).
- COLLIN R. — Existe-t-il des preuves expérimentales de la neurocrinie hypophysaire (*Annales de Médecine*, mars 1933, p. 239 à 260).
- COLLIN et DROUET. — Présence dans l'urine de certains malades d'un principe mélanophoro-dilatateur. Son application comme test de fonctionnement de l'hypophyse (*Bul. Acad. Médecine*, 13 juin 1933, et *Revue d'Endocrinologie*, juin 1933, p. 167 à 176).
- COLLIN et FLORENTIN. — Présence d'intermédiine chez les têtards très jeunes de *Rana temporaria* (Congrès des Anatomistes, Lisbonne).
- CUSHMANN (Beulah). — Etude sur le champ visuel dans les céphalées hypophysaires (*The Journal of Amer. Med. Ass.* 1933, 9 septembre).
- DROUET. — Rôle de l'hypophyse dans l'hyperthyroïdie et le syndrome Para-Basedowien. Contribution à l'étude de l'hyperpituitarisme.
- DROUET, MATHIEU et COLLESSON. — Excrétion dans l'urine de principe hypophysaire au cours de la migraine (*Méd. Hôp. Paris*, 8 décembre 1933, p. 1485-1489).
- G. ETIENNE et L. COLLESSON. — Les migraines. Rôle du foie dans leur pathogénie. Leur traitement par la thérapeutique hépatique (Soc. Méd. Hôp. Paris, 1er février 1935).
- ETIENNE, DROUET et GAULT. — Modification du champ visuel et hyperpituitarisme dans un cas de migraine (*Med. Hôp. Paris*, 16 février 1934).

- GARÇIN et HALBRON. — Contribution à l'étude des migraines associées (*Annales de Médecine*, juillet 1934, t. 36, p. 81 à 114).
- HALPHEN, MONBRUN et TOURNAY. — Rapport sur les céphalées (Troisième Congrès des Sociétés Françaises d'auto-neuro,ophthalmologie, mai 1929).
- HENRIKOEN. — Pathogénie de la migraine. Son traitement par l'extrait thyroïdien (*Tidskrift for den norske Lageforening*, N° 7, 1928).
- JEANDELIZE, DROUET et GAULT. — Etude du champ visuel dans les syndromes d'hyperfonctionnement hypophysaire (Soc. d'Opht. de l'Est, 4 février 1934).
- JORRES et LENSSEN. — *Endokrinologie*, 1933, t. XII, p. 90.
- KAMMERER. — Ueber Pathogenese und Therapie der Migräne (*Med. Klin.*, 1925, t. 21, p. 522).
- KISS. — Anatomie des pédicules nerveux. Etude microscopique (IV^e Réunion plénière de la Société Anatomique, in *Annales d'Anatomie pathologique*, t. X, novembre 1933).
- KLAUSNER et CRONHEIM. — Traitement de la migraine par l'anté-hypophyse (*Deutsche Med. Woch.*, 21 août 1931, t. LXII, p. 1955).
- KOWALEWSKI. — La migraine et son traitement (Paris, 1902).
- LAIGNEL-LAVASTINE. — Article « Migraine » dans *Pathologie du sympathique*, Paris, 1924, p. 583.
- LANDENHEIMER. — Troubles endocriniens en rapport avec la migraine (*Zeitsch. f. Neurol. und Psychiat.*, 1922, t. 29, p. 434-435).
- LAPERSONNE (de). — Communication sur la migraine (VI^e Réunion Neurol. intern., 27 mai 1925).
- LEEUWEN. — On the occurrence of a toxic substance in the blood in cases of bronchial asthma, urticaria, epilepsy and migraine (*British. Journal Exp. Pathol.*, 1922, t. 3, p. 282-286).
- LERI (André). — Sur la pathogénie de certaines migraines (Communication à la VI^e Réunion Neurol. inter., 1925, in *Revue Neurol.*, juin 1925, p. 940-943).

- LEVI (Léopold). — La migraine endocrine (Soc. de Méd. de Paris, 12 octobre 1923).
- LEVI et ROTHSCHILD (H. de). — Migraine thyroïdienne (Soc. Méd. des Hôpitaux, 11 mai 1906).
- NAST (Albert). — La migraine (Thèse Paris, 1922).
- PAGNIEZ. — A propos de la migraine (*Presse Méd.*, 28 octobre 1933, p. 1667).
- PAGNIEZ et NAST. — Recherches sur la pathogénie de la crise de migraine (*Presse Médicale*, 28 avril 1920, p. 253).
- PARDEE. — Cité par Léopold LEVI. « Migraine et glandes endocrines » (Soc. de Méd. de Paris, 12 octobre 1923).
- PARHON. — Contribution à l'étude de la pathogénie et du traitement de la migraine (*Revue Neurol.*, 15 octobre 1910).
- PARISOT (J.). — Hypertension artérielle, hypertrophie cardiaque, hyperplasie hypophysaire et surrénale (*Revue Méd. de l'Est*, 1908, p. 371).
- PARTURIER et BECQUET. — Syndromes hépato-hypophysaires (*Revue méd.-chir. des Maladies du foie*, janvier-février 1934, p. 52 à 70).
- PAULIAN. — Contribution à l'étude de la migraine, 31 janvier 1925, p. 110.
- RILEY, BRICKNER et KURZROK. — The abnormal excretion of theelin and prolalin in patients suffering from migraine; preliminary rapport (*Bull. Neurol. Inst. New-York*, janvier 1933, p. 53-83).
- RIVOIRE. — Les acquisitions nouvelles de l'Endocrinologie (Masson, 1932).
- SAPOJENIC (Mlle). — Contribution à l'étude de la pathogénie et du traitement de la migraine ophtalmique; migraine ophtalmique thyroïdienne (Thèse Paris, 1913).
- SCHRODER. — Métabolisme des migraineux (*Revue Neurol.*, juin 1925, p. 922-924).
- SÉDILLOT. — La migraine, 1 vol. (Arnette, éd., Paris, 1933).
- SÉDILLOT. — Quel est le substratum anatomique de la migraine (*Monde Méd.*, 15 décembre 1929).

- SÉDILLOT. — Preuves anatomiques et cliniques du mécanisme hypophysaire de la migraine ophtalmique et de la migraine ophtalmoplégique (*Archives d'Ophthalm.*, avril 1930, t. 47, p. 209 à 218).
- STOHR. — Zur Innervation der Pia-mater und der Plexus choroidiens des Menschen (*Verhandlung der anat. Gesellschaft*, 1921, t. 30, p. 54).
- STUTIUSKY. — Expansion des érythrophores chez *Proximus laevis* par des produits non hypophysaires (Soc. Biol. Paris, 20 janvier 1934).
- TIMME. — Cité par LEVI, in « Migraine et glandes endocrines » (Soc. de Méd. de Paris, 12 octobre 1923).
- THAON. — L'hypophyse à l'état normal et dans les maladies (Thèse Paris, 1906).
- TROELLO. — Sull a presenza di fibre mieliniche nella neuripofisi umana (*Rassegno di Clinica, Terapia e Scienze Affini*, fasc. VI, 1931).
- VALLERY-RADOT (Pasteur). — Pathogénie de la migraine (Rapport à la VI^e Réunion Neurol. intern., 25-27 mai 1925).
- WEISMANN (Mme). — Des migraines. Essai de classification étiologique et pathogénique (Thèse Paris, 1924).
- WEISMANN et NETTER. — Equilibre acide-base et migraine (Soc. de Biol., 7 février 1925, t. 42, p. 341).
- ZONDEK. — Die Hormon des Ovariums und des Hypophysenvorderlappen (Springer, Berlin, 1931).
- ZONDEK et KROHN. — Hormon der Zwischenlappen der hypophyse. Intermedin (I). Die Rotfärbung der Elritze Testobjekt (*Klinische Woch.*, mars 1932, n° 10, p. 405-408).
- ZONDEK et KROHN. — Hormon der Zwischenlappen der hypophyse. Intermedin (II). Intermedin in Organismus (*Ibid.*, 14 mai 1932, n° 20, p. 849-853).
- ZONDEK et KROHN. — Hormon der Zwischenlappen der hypophyse. Intermedin (III). Zur Chemie, Darstellung und biologie der intermedins (*Ibid.*, 30 juillet 1932, n° 31, p. 1293-1298).

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
I. <i>Notions actuelles sur la pathogénie de la migraine.</i>	7
II. <i>Arguments anatomiques</i>	20
III. <i>Arguments cliniques</i>	29
IV. <i>Arguments thérapeutiques</i>	30
V. <i>Arguments biologiques</i>	31
VI. <i>Etude critique des divers arguments</i>	58
<i>Conclusions</i>	65
<i>Bibliographie</i>	66

VU:

Nancy, le 5 Juillet 1935.

Le Président de Thèse,

L. CAUSSADE.

VU ET APPROUVÉ:

Nancy, le 10 Juillet 1935.

Le Doyen de la Faculté de Médecine,

L. SPILLMANN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER:

Nancy, le 11 Juillet 1935.

Le Recteur de l'Académie,

L. BRUNTZ,

Président du Conseil de l'Université.

